

University of Groningen

Een klinisch en experimenteel onderzoek naar de werkzaamheid van het compositrine en zijn componenten

Tjan, Tjai San

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1956

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Tjan, T. S. (1956). *Een klinisch en experimenteel onderzoek naar de werkzaamheid van het compositrine en zijn componenten*. Excelsior.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In de "Inleiding" wordt er op gewezen, dat verschillende nu als goed bruikbaar aanvaarde oxytocica vroeger vaak of geen of een te sterke werking ontvouwden en daarbij en daardoor een slechte invloed op de barende en de foetus hadden, omdat de gebruikte preparaten veelal onzuiver waren en de middelen vaak op een onjuiste indicatie en in inadequate doses werden toegediend.

Voor al het extractum secalis cornuti bevat afhankelijk van vele factoren een zo verschillend gehalte aan alcaloiden, dat de werking ervan op de uterus zeer verschillend is. Terwijl het middel eerst uitsluitend bij stoornissen in het nageboortetijdperk werd gegeven, begon men het nadien ook in de ontsluitingsperiode toe te passen.

Nadat men er in geslaagd was om de verschillende alcaloiden van het moederkoren van elkaar te scheiden en ook de pharmacologische eigenschappen van elk alcaloid afzonderlijk vast te stellen, ging men vooral het in water oplosbare, oraal toegediend sterk werkende ergometrine gebruiken, als men secalepreparaten wenste toe te passen, eerst vooral in die gevallen, waarin hypophyseachterkwabhormoon en (of) chinine niet het gewenste resultaat gaven (bij de inleiding der baring, bij het bestaan van weeënzwakke en atonische nabloeding) maar later ook primair in die gevallen (Antoine, 1938).

De ervaring leerde, dat ergometrine, evenals hypophyseachterkwabhormoon, welhaast steeds in staat bleek om de uterus in een contractietoestand te brengen, maar dat het middel niet altijd een goed "weeënmiddel" bleek te zijn, dwz. dat het een werking ontlooiide, die de physiologische weeënactiviteit benaderde.

Na uitvoerig klinisch onderzoek stelde ten Berge een preparaat samen, dat beter bleek te voldoen. De samenstellende delen waren ergometrine, chinine en papaverine. Het wordt als compositrine door de N. V. Organon in de handel gebracht.

Het aan ergometrine toegevoegde chinine en papaverine bleken regulerend en spasmusvoorkomend te werken.

Het doel van dit proefschrift is om een onderzoek, zowel experimenteel als klinisch in te stellen, naar de werkzaamheid van het compositrine en zijn componenten.

In hoofdstuk I wordt hetgeen uit de literatuur omtrent de pharmacologische werking van het ergometrine bekend geworden is, behandeld.

Nadat Ch. Moir in 1932 had vastgesteld, dat de werking van de waterige extracten van het secale cornutum niet door het ergotamine, het ergotoxine of histamine, maar door een ander nog onbekend alcaloid veroorzaakt werd, werd deze stof in 1935 tegelijkertijd door verschillende onderzoekers geïsoleerd. Het betreffende alcaloid kreeg zodoende verschillende namen.

Later werden verschillende chemische eigenschappen bekend en kon ook de structuurformule worden opgesteld.

De ontdekking, dat het lysergeenzuur een specifiek bestanddeel van alle secale-alcaloiden is, is van groot belang, omdat uit het lysergeenzuur gemakkelijk ergometrine bereid kan worden en het ergometrine zelf slechts in minimale hoeveelheden in het moederkoren voorkomt.

Ergometrine blijkt een klein moleculair gewicht te hebben en beter in water oplosbaar te zijn dan de andere alcaloiden. Het wordt ook

snel door de darm geresorbeerd, het werkt het kortst van alle alcaloiden en is vergeleken bij het ergotamine weinig toxisch, mist de sympathicolytische eigenschappen en geeft niet de van verschillende alcaloiden bekende nevenwerkingen.

De invloed van ergometrine op de uterus van een rat blijkt anders te zijn dan die op de uterus van een cavia of een konijn. Het blijkt, dat verschillende stukjes uit eenzelfde uterus verschillend kunnen reageren. Hierdoor is een quantitatief onderzoek met in vitro overlevende uteri of met deel ervan niet mogelijk. Vele onderzoekers hebben dan ook een andere proefopstelling gekozen en wel één, waarbij de eigenschappen van het ergometrine in vivo kunnen worden onderzocht.

Het konijn bleek het meest geschikte proefdier. Bij de proefnemingen op de uterus van het konijn en bij de onderzoeken op de mens bleek, dat hoge doses ergometrine een tonusverhoging en onvolledige tot volledige tetanische contracties kon veroorzaken. Lage doses ergometrine gaven in het algemeen rhythmische contracties te zien.

§ II handelt over de werking van chinine op de uterus. De oxytocische werking van chinine kan zowel bij proeven in vitro als in vivo worden vastgesteld. Men is het er over eens, dat het in kleine doses een prikkelende en in grote doses een verlamrende werking heeft. Het sensibiliseert in adequate doses de uterus voor mechanische, chemische en hormonale prikkels; dit heeft dan tot gevolg dat er minder nodig is van het andere oxytocicum.

Chinine heeft verder een regulerende werking op de contracties der uterus; bovendien is zijn anti-adrenergische werking tijdens de baring van belang.

Cinchonisme wordt bij kleine doses praktisch nooit gezien.

§ 3 handelt over de werking van papaverine op de uterus. Het alcaloid heeft een spasmolytische en regulerende werking op de uteruscontracties en om die reden is het zo'n nuttig bestanddeel van het weënmiddel „compositrine”.

In de hoofdstukken II en III worden de eigen proeven besproken, zowel de in vitro als de in vivo uitgevoerde. Daarbij werd nagegaan:

1. in hoeverre het juist is, dat ergometrine altijd tonische contracties veroorzaakt,
2. of het chinine een regulerende en sensibiliserende stof is,
3. wat de werkzaamheid van het papaverine is.

Voor het begin der proeven werd de uterus steeds op zijn aanspreekbaarheid getest, door na te gaan of en in welke mate deze op toediening van hypophyseachterkwabextract reageerde.

Uit proeven in vitro op de uterus van de cavia bleek, dat chinine de werking van ergometrine versterkt en dat papaverine de hoogte der contractiegolf na toediening van ergometrine en van chinine doet verminderen.

Bij de door ons gebruikte dosis werd nimmer een tetanische contractie waargenomen.

Bij de in vivo uitgevoerde proeven - volgens de gemodificeerde methode van Jackson - bleken de uitslagen der schrijvers (de contracties aanduidende) vaak na verloop van enige tijd gereproduceerd te kunnen worden, wat de betrouwbaarheid van het onderzoek in het licht stelt.

Steeds werd ook hierbij de aanspreekbaarheid der uterus met hypophyse-achterkwabhormoon getest.

De gebruikte proefdieren waren konijnen van ongeveer 2.5 kg. of meer, die gedurende enige tijd afgezonderd geweest waren. Drie dagen

lang voor de eigenlijke proefneming kregen de dieren 500 E follikel-hormoon toegediend. Dit geeft blijkens de ervaring een betere aanspreekbaarheid der uterus. De als testdosis gebruikte hoeveelheid hypofyse-achterkwabhormoon gaf bijna steeds een tetanische contractie te zien.

De door ons gebruikte dosis ergometrine gaf nimmer een tetanische maar wel een clonische contractie.

Chinine + ergometrine gaven een grotere uitslag dan elk middel afzonderlijk en ook waren de contracties regelmatig in hun optreden en in hun verloop. Papaverine gaf een vermindering der contractiehoogte en ook waren de pauzes tussen de afzonderlijke samentrekkingen iets groter dan wanneer ergometrine of ergometrine + chinine afzonderlijk gegeven werd. De proeven wijzen op de juistheid van de oorspronkelijke ideeën van ten Berge.

Het compositrine of liever gezegd ergometrine, chinine en papaverine in een dosering zoals in het compositrine, bleek bij de in vivo uitgevoerde proeven rhythmische contracties tweeweg te brengen. De grondtonus bleek daarbij niet te stijgen. Wel is dit het geval bij toediening van pituitrine in de door ons gebruikte dosis. De vermoeide uterus bleek zowel voor pituitrine als voor ergometrine ongevoelig te zijn.

Hoofdstuk IV geeft een overzicht van de literatuur over de werking van ergometrine bij de baring.

Het blijkt, dat men het ergometrine eerst uitsluitend bij atonie in het nageboortetijdperk toepaste en dat grote doses dan een goede contractie der uterus bleken te geven. Later merkte men op dat het alcaloid ook rhythmische contracties der uterus kon geven en vooral na een aanbeveling daartoe op het Gynaecologencongres in Berlijn in 1937 ging men het meer en meer durante partu gebruiken.

Men merkte op, dat ergometrine soms goede resultaten gaf in gevallen, waarbij het hypofyse-achterkwabhormoon en het chinine zonder succes waren toegepast,

Sommige auteurs schrijven, dat het middel hen niet voldeed, omdat grote doses soms geen reactie en kleine doses soms al een tonische contractie – met alle gevaren van dien voor het kind – gaven. Zij meenden dus te maken te hebben met een middel, waarvoor een zo sterke individuele gevoeligheid bestaat, dat het daarom niet te gebruiken is.

Indien de fysiologie der baring beter bekend ware en de aard en de oorzaak der stoornis in de baring in elk bepaald geval geanalyseerd en doorgrond kon worden, zou zeker de schijnbare individuele gevoeligheid afwezig blijken te zijn. Dan zou men beter kunnen weten hoe gehandeld diende te worden.

Het bleek wel, dat men de minst teleurstellende resultaten verkreeg als men kleine hoeveelheden ergometrine toepaste, de indicatie tot het geven ervan scherp stelde en een goede controle op de werkzaamheid van de gegeven dosis in acht nam.

Een der eerste publicaties over het gebruik van ergometrine bij de mens in van Ch. Moir. Hij registreerde daarbij de weeën met een inwendige registratiemethode. Hij ging na, hoe de "puerperale uterus op zeer hoge dosis nl. 500-1000 gamma ergometrine reageerde en zag een plotseling optreden van een contractie, zoals ook wij die bij onze proeven met het hypofyse-achterkwabhormoon verkregen. Op de contractie volgde dan een periode van onvolledige tetanie, die langzaam overging in een periode van duidelijk afzonderlijk waar te nemen contracties.

Een "side-effect" als gangraen van bepaalde acra of op de plaats van de inspuiting en shock, zoals weleens bij het gebruik van hypophyse-achterkwabhormoon bleek op te treden, kwam niet voor.

Wirth (1937) stelde vast, dat ergometrine de involutie der uterus bevorderde en ook bij het bestaan van atonische nabloedingen gunstig werkte als het hypophyse-achterkwabhormoon te kort schoot. Ook Stoltz had dezelfde ervaringen.

Antoine (1937, 1938) en Huber raadden aan het middel ook in de ontsluitingsperiode te gebruiken (inleiding der baring, versterking der weeën bij weeënzwakte). Zij vonden, dat ergometrine soms effectief was in gevallen, waarin het hypophyse-achterkwabhormoon en andere middelen geen uitwerking hadden.

Er waren ook onderzoekers die het gebruik ervan sterk afraadden, o.a. Baader, die in één geval eclampsie zag optreden; Wolf die grote doses gaf en vaak tetanie verkreeg inplaats van normale weeënactiviteit; Albers, die wel inzag dat kleine doses gegeven dienden te worden, maar die het gedoseerd toedienen ervan technisch moeilijk vond en meende daardoor "mislukkingen" verkregen te hebben. Ook in de Nederlandse literatuur werden waarschuwende woorden gehoord (Hardy, Bruinsma e.a.).

Schut stelde, dat men laag dient te doseren, dat de orale toediening de beste is en dat het middel op goede indicatie moet worden toegepast en dat de controle van de erdoor ontstane activiteit der uterus nauwkeurig moet zijn.

Behalve Antoine, Huber e.a. paste ook Stoltz het durante partu toe. Hij gaf 152 gamma ergometrine i.m. in gevallen, waarbij de partus anderszins forcipaal beeindigd zou moeten worden vanwege weeënzwakte. Hij zag dat de partus dan vaak spontaan verliep, een nadelige invloed op het kind werd niet vastgesteld.

Schockaert's indicatiegebied voor de toepassing van ergometrine was al weer groter. Hij gaf het ter inleiding der baring, durante partu bij weeënzwakte, post partum bij atonie van de uterus en bij het bestaan van een abortus incipiens. Na het invoeren van het gebruik van ergometrine bij het bestaan van een atonische nabloeding was het nimmer meer noodzakelijk om de uterus te tamponeren.

Schockaert waarschuwde ervoor, de uterus te masseren als reeds in het nageboortetijdperk ergometrine gebruikt was. Er zou dan grote kans zijn op het ontstaan van een kramp van de baarmoederhals en zo tot retentio placentae. Schrijver geeft een voorbeeld van een geval, waarbij ergometrine bij een jonge graviditeit met een foetus mortuus de partus op gang bracht en de vrucht na toediening van 4 x 250 gamma om het half uur werd uitgedreven. Ook bij het doorsnijden van de stuit bij stuitgeboorte zou ergometrine toegepast kunnen worden.

Heyrowsky onderzocht ook de werking van het ergometrine. Een weeënmiddel, zo stelde hij, moet in het algemeen volkomen zuiver van samenstelling zijn en een constante of liever gezegd een van te voren te voorspellen werking hebben.

Wat het ergometrine als weeënmiddel betreft, meende hij te kunnen vaststellen, dat vaak "tastenderwijs" de optimale dosering gevonden moet worden en dat men moet beginnen met kleine doses te geven en de doses te verhogen, totdat optimale weeën zijn opgetreden. De optimale doses bleek "3 x 1 druppel" = 24 gamma ergometrine te zijn en dan 3 maal om het half uur toegediend. De latente tijd bedroeg gemiddeld 6.2 min.; 31 der 391 zwangeren à terme kwamen niet in partu en vertoonden in het geheel geen weeënactiviteit.

(Hierbij waren er ook die evenmin op hypophyse-achterkwabhormoon

gereageerd hadden of later reageerden). In 76% der gevallen bevielen de vrouwen vlot en bij geen daarvan werd er een nadelige beïnvloeding van de moeder of het kind gezien. Heyrowsky's conclusie was, dat ergometrine een uitstekend weeënmiddel was en dat dit het hypophyse-achterkwabhornoon kon vervangen.

Podleschka deelde soortgelijke ervaringen mee als Heyrowsky. Hij gaf 20-40 gamma per keer, om het uur, totaal 5 maal te herhalen. Vaak was de partus reeds na toediening van 3 maal de dosis goed op gang. Hij merkte wel op dat het middel practisch alleen aansloeg als de uterus voldoende prikkelbaar was of voldoende prikkelbaar gemaakt was.

Bij het bestaan van een graviditeit à terme en vooral bij het bestaan van serotiniteit kwam de partus vlot op gang. Hij verkreeg in 70% der gevallen een bevredigend resultaat dwz. dat de inleiding der baring ook prompt gelukte. In een aantal der gevallen bleek de uterus refractair voor de gebruikte middelen.

In die gevallen was de uterus dat dan ook practisch steeds voor het pituitrine. Volgens Podleschka was ergometrine als een diagnosticum te gebruiken als het er om ging het bestaan van serotiniteit vast te stellen. In dat geval zou de partus wel en in geval van het niet bestaan van serotiniteit niet op gang komen.

Podleschka zag twee keer een mogelijk nadelige beïnvloeding van het kind. Twee kinderen werden nl. doodgeboren; de moeders hadden resp. 128 gamma ergometrine + 3 E pituitrine en 192 gamma ergometrine gekregen.

Posatti gebruikte het ergometrine in die gevallen, waarbij het pituitrine geen succes had opgeleverd. Hij memoreerde nog eens de snelle werkzaamheid na orale toediening en het ontstaan van rhythmische contracties die in een groot percentage der gevallen ook tot het gewenste doel voerden. De door hem gevolgde wijze van inleiding der baring was aldus: 250 mg chinine, na $\frac{1}{2}$ uur opnieuw 250 mg chinine (evt. chinine-calcium). Indien daarna geen weeën optraden 3-5 maal 0.2 cc pituitrine om het half uur tot 1 uur gegeven, daarna eventueel nog eens $\frac{1}{2}$ cc thymophysine en pas als alle pogingen om de baring in te leiden mislukten, enkele malen 64 gamma ergometrine.

Dit laatste was bij 45 vrouwen nodig. In 31 der 45 gevallen gelukte de inleiding op deze manier; in 5 der 45 gevallen traden ook hierop geen weeën op; in 9 der 45 gevallen was het nodig de baring kunstmatig te beëindigen.

Op de groep van 31 succesvolle inleidingen overleed 1 kind.

Op de groep van 9 kunstmatig beëindigde baringen overleed 1 kind aan tentoriumscheur. Op de 5 andere kinderen werd craniotomie verricht.

Posatti concludeerde, dat men in bepaalde gevallen het gebruik van ergometrine diende te overwegen.

Probst paste het ergometrine toe bij het bestaan van serotiniteit, vroeg afgelopen vruchtwater en weeënzwakte. Hij behandelde 856 vrouwen. De toediening van het alcaloid werd gestaakt, als het bleek dat na 40 gamma geen enkel teken van weeënactiviteit optrad. Dan werd het middel na enkele dagen opnieuw gegeven.

Bij het bestaan van serotiniteit en afgelopen vruchtwater zonder weeën (397 gevallen) werd in 89% der gevallen een goed resultaat verkregen, in 11% der gevallen trad geen weeënactiviteit op.

Schrijver meende dat vooral dan geen weeënactiviteit optrad, als de diagnose serotiniteit ten onrechte gesteld was. Bij het bestaan van primaire weeënzwakte werd in 69.2% der gevallen een goed resultaat, in 6.4% een onbevredigend resultaat (wel enige weeënactiviteit) en in 24.4% geen resultaat (ook geen noemenswaardige weeënactiviteit) verkregen.

Bij het bestaan van secundaire weeënzwakte in 96% der gevallen een goed in 4% der gevallen een onbevredigend resultaat.

De inleiding der baring mislukte relatief het vaakst bij de oude primipara. De duur der baring was zowel bij primipara als multipara verkort.

Er trad geen stijging der bloeddruk op.

De indicatie tot forcipale extractie werd minder vaak gesteld (1.6% t.o.v. 3%).

Er overleden 7 kinderen op 856 bevallingen.

Ergometrine gaf in het geheel in 80.3% der gevallen een goed resultaat.

Brunner meende met toediening van 16 gamma ergometrine + 250 mg chinine en na $\frac{1}{2}$ uur 24 gamma ergometrine + 250 mg chinine betere resultaten te verkrijgen dan bij de toepassing van de kuur volgens Stein.

Een nadelige beïnvloeding van moeder of kind zag hij nimmer.

Bij het bestaan van weeënzwakte werd in alle gevallen volledig resultaat verkregen.

Schrijver vermeldt één geval van een patiente met een hydramnion, die niet op pituitrine, maar wel op ergometrine + chinine reageerde.

Bass beschreef zijn ervaringen naar aanleiding van de toepassing van ergometrine in 437 gevallen. Voorheen paste hij een ietwat gemoedificeerde kuur volgens Stein toe. Nu (1946) verving hij het pituitrine door ergometrine, tenzij na 3 x 32 gamma ergometrine geen voldoende weeënactiviteit was opgetreden. Dan werd toch het pituitrine toegepast. Bij het bestaan van serotiniteit mislukte de inleiding met ergometrine in 1/3 der gevallen.

In het algemeen gaf chinine + ergometrine in 35.5% der gevallen een goed resultaat (dwz. kwam het prompt tot een partus); indien tevens thymophysine werd gegeven in 68.5% der gevallen.

In $2\frac{1}{2}$ % der gevallen reageerde de uterus in geen enkel opzicht.

Het percentage complicaties bij de moeder en het kind was niet hoger dan in die gevallen, waarbij geen medicamenten gebruikt behoeften te worden.

In de Anglosaksische landen pasten Faber (1946) en Callan (1947) methyl-ergometrine ($1\frac{1}{2}$ x zo krachtig werkende als ergometrine) toe. De inleiding der baring gelukte hen in 80% der gevallen.

M. Christensen (1948) paste het middel bij 100 vrouwen toe.

Hiervan waren 89 normale gravidæ à terme, 9 gravidæ met een ernstige vasculaire toxaemie, 1 met een hydrocephale vrucht, 1 oude primipara.

Bij 10 dezer vrouwen was een week te voren reeds geprobeerd om de baring met pituitrine + chinine in te leiden. De resultaten waren als volgt:

In 70 der gevallen was 50 gamma of minder ergometrine voldoende.

In 14 der gevallen was meer dan 50 gamma ergometrine nodig.

In 16 der gevallen bleek de uterus niet aanspreekbaar te zijn.

Zeven maal werd het kind doodgeboren.

Het bleek, dat in die gevallen 175 gamma - 1040 gamma ergometrine gebruikt was, een dosis, waarbij complicaties ten aanzien van het kind te verwachten zijn.

De bestudering der literatuur laat zien, dat het ergometrine dan een goed weeënmiddel is, als de indicatie tot de toepassing ervan goed is, de dosis per keer en de totale hoeveelheid per dag laag gehouden wordt (per etmaal niet meer dan 100 gamma) en de controle der door het middel veroorzaakte weeënactiviteit en tonusverhoging der uterus regelmatig plaats vindt.

Elk middel houdt potentiële gevaren in zich, die dan zullen optreden als niet aan bovenstaande voorwaarden wordt voldaan.

In hoofdstuk V wordt de literatuur over het gebruik van chinine in de verloskunde besproken. Het blijkt, dat ook chinine aanvankelijk te hoog gedoseerd werd toegediend.

Uit dierproeven (o.a. van Schübel en Starkenstein) en uit klinische observaties blijkt, dat een lage dosis per keer en per dag de beste resultaten geeft. Men neemt aan, dat het alcaloid de uterus voor alle soorten prikkels sensibiliseert. Bij weeënzwakte blijken de weeën krachtiger en de coördinatie der weeën beter te zijn. Ook blijkt de baring soms minder pijnlijk te verlopen en is de kans op het ontstaan van een atonische nabloeding minder groot.

Chinine wordt ook toegepast bij de zg. "prenatal quinization". Hierbij krijgen de zwangeren de laatste weken der graviditeit kleine doses chinine. Deze behandeling werd voor het eerst gegeven naar aanleiding van de ervaringen van tropenartsen, dat vrouwen die wegens malaria met chinine behandeld werden, gemakkelijk en voorspoedig bevielen en minder gevaar liepen voor het optreden van retentio placentae en atonische nabloeding. Ook zou "prenatal quinization" de kans op het ontstaan van serotiniteit doen verminderen.

Indie gevallen, waarbij "prenatal quinization" was toegepast, bleken bij primaire weeënzwakte en ook anderszins kleine hoeveelheden pituitrine reeds sterke weeënactiviteit te geven. Tassius (1914) had reeds vroeger opgemerkt dat chinine bij primaire weeënzwakte gunstig werken kon en dat het in die gevallen gegeven pituitrine vaak slechts dan goede weeënactiviteit opwekte als tevoren chinine gegeven was. Werner (1938) meende, dat chinine een slecht weeënmiddel was, maar hij gaf ook zeer hoge doses. Stander (1945) adviseerde het ook bij secundaire weeënzwakte te gebruiken.

Veelal werd en wordt chinine samen met andere weeënmiddelen gegeven. Watson (1920) bv. gaf eerst oleum ricini en daarna chinine en zo nodig daarna nog pituitrine. Antoine (1933) had minder goede ervaringen met chinine, toen hij grote doses $1\frac{1}{2}$ -2 gr dd. gebruikte. Later toen hij naar aanleiding van de onderzoeken van Schübel en naar het voorbeeld van Runge zg. "microdosis" van 50 mg ging gebruiken en de te gebruiken hoeveelheid pituitrine pro dosis van 5 E tot 2 E verminderde, waren zijn ervaringen veel beter.

Bosze (1938) en Yenny dienden chinine langs rectale weg toe en meenden, dat het dan beter verdragen werd.

Nadelige beïnvloeding van moeder of kind zou bij lage dosering niet optreden.

Volgens Eastman (1938) zou men tot 10 grains per dag kunnen geven.

Vele onderzoekers hebben zich met de vraag bezig gehouden waardoor het meconiumhoudende vruchtwater ontstaat.

Sommigen menen, dat het een gevolg is van een asphyctische toestand van het kind, anderen daarentegen, dat chinine de darmperistaltiek aanzet en zo tot ontlasting van meconium in utero aanleiding geeft.

Het gehoororgaan van het kind zou volgens Winckel en afgaande op de mededelingen van tropenartsen in het algemeen, geen schade ondergaan. Cinchonisme treedt niet op, als kleine doses gebruikt worden. Toen men het ergometrine durante partu ging gebruiken, werd ook de combinatie ergometrine + chinine beproefd.

Podleschka, die grote doses chinine gebruikte (4-6 x 250 mg) verkreeg minder goede resultaten. Hij meende, dat chinine de werking van ergometrine verminderde. Posatti, die chinine + ergometrine gaf, als chinine + pituitrine faalde, was er zeer tevreden over.

Ook Brunner meende, dat chinine een gunstige werking had.

Probst meende, dat het beter was om eerst een dag uitsluitend ergometrine te geven en als dan geen gunstig resultaat verkregen werd, chinine-calcium te geven.

Het ergometrine zou in het laatste geval de uterus gevoelig maken voor chinine.

Guggisberg raadde – in zijn boek "Mutterkorn" – aan, chinine met andere weeënmiddele te combineren. Vooral de vaatverwijdende werking van het alcaloid achtte hij van groot belang.

Dat de combinatie van chinine met ergometrine en hypophyse-achterkwabhornoon tot goede resultaten kan leiden, werd reeds door Bass (1946) beschreven. Ook wij hebben deze zelfde ervaring. (zie later). Aan het eind van par. 2 gaven wij enige voorbeelden van de werking van chinine "in kleine doses". Men ziet daarbij, dat het alcaloid "contracties" opgewekt door andere weeënmiddele, doet overgaan in "weeën".

Hoofdstuk VI handelt over de toepassing van compositrine bij de baring. Eén tablet compositrine bevat 15 gamma hydrochloras ergometrini, 25 mg hydrochloras chinini en 10 mg hydrochloras papaverini. Deze samenstelling werd gekozen na een langdurig klinisch experimenteel onderzoek. (ten Berge, 1940). Ook uit de onderzoeken van andere auteurs is gebleken, dat 15 gamma ergometrine per keer en ongeveer 100 gamma per etmaal als juist kan worden beschouwd. Compositrine werkt, oraal toegediend, soms reeds na enkele minuten, de werkzaamheid ervan kan 1 à 2 uur aanhouden, zodat cumulatie der werking kan optreden als het middel te snel achter elkaar gegeven wordt. Zoals reeds werd vermeld, zou chinine de uterus sensibiliseren en reguleert het de aanwezige contracties. Ook papaverine heeft een regulerende werking en voorkomt bovendien het optreden van een spasmus.

Een goed inzicht in de physiologie der baring en in de pathogenese der stoornissen zou van groot belang zijn voor het op goede indicatie kunnen toepassen van medicamenten. Dit geldt wel zeer in het bijzonder voor de klinisch zo belangrijke stoornis, die weeënzwakte genoemd wordt.

Registratie der weeën kan deze klinisch eenvormig lijkende toestand analyseren.

Allereerst bestaat er de registratiemethode van Reynolds, Hij gebruikte de Multichannel T.K.D.

Meer ingrijpend voor de vrouw, maar meer gegevens verschaffend is de methode van Alvarez en Caldeyro-Barcia.

Volgens de onderzoeken van deze laatste is een normale weeë gekenmerkt door:

1. een zg. triple descending gradient (de richting van de voortplanting van de contractiegolf is van de fundus naar de cervix, de duur en de intensiteit ervan nemen af van de fundus naar de cervix).
2. de intensiteit der contracties, gemeten als inwendige druk, varieert van 30 tot 50 mm Hg.
3. de frequentie van de contracties bedraagt 2-5 per 10 minuten. Stoornissen in een van deze factoren, resulteert in een stoornis van het normale verloop van de baring.

De oorzaak der weeënzwakte blijkt vaak een slechte coördinatie der contractiegolven te zijn en een gevolg van een abnormale prikkelbaarheid van de uterus spier. Juist in deze toestanden zijn kleine doses chinine en papaverine van groot nut.

Hoofdstuk VII geeft een overzicht van de ervaringen met compositrine zoals die door verschillende onderzoekers zijn vermeld.

Ter Berge, die het compositrine samenstelde, beschreef zijn eigen ervaringen in 1940 en 1941. Hij gebruikte het middel ter inleiding van de baringen ter versterking van bestaande weeën en deed dit al of niet gecombineerd met het gebruik van pituitrine of met het doen van een eivliessteek.

Het bleek hem, dat het middel vooral bij het bestaan van cardiovasculaire aandoeningen en toxaemie goed gebruikt kon worden, omdat het preparaat stoffen bevat, die de bloeddruk verlagen en de hartswerking reguleren. Hij wees op het feit, dat de vrouwen een individuele gevoeligheid blijken te bezitten.

Indien daarmee rekening houdende, individueel wordt gedoseerd en welopgeleide van de ontstane activiteit der uterus, waarvoor geregelde controle vereist is, en de indicatie voor het gebruik van een middel ter inleiding goed is, zal geen nadelige beïnvloeding van moeder of kind plaats vinden.

Het door ten Berge gegeven schema is slechts een schema en dient volgens zijn eigen mededeling niet star gevolgd te worden.

Indien compositrine te weinig weeënactiviteit geeft, zou het het beste met pituitrine gecombineerd kunnen worden toegediend.

In 1940, 1941 en 1942 paste ten Berge compositrine toe bij 488 van de 3275 bevallingen. De indicatie ervoor was een verschillende. De kinderlijke mortaliteit van de groep met compositrine behandelde patienten was 2.5%, die van de niet met compositrine behandelde 1.3%.

Men moet hierbij bedenken, dat de groep met compositrine behandelde patienten een in ongunstige zin geselecteerde is.

Het bleek, dat de duur van de baring bij het gebruik van compositrine aanmerkelijk korter was.

Experimenteel (met het toestel van Lorand) werd aangetoond, dat het niet zinvol kan zijn om bij het bestaan van goede weeën alsnog compositrine toe te dienen.

Bij het bestaan van zwakke en onregelmatig optredende weeën bleek compositrine een versterking en regulatie ervan te geven.

Schockaert paste het middel eerst bij normale gravidæ à terme toe en wel ter inleiding van de baring. Hij zag geen nadelige beïnvloeding van moeder en kind en begon het daarna ook bij het bestaan van weeën-zwakke en ter inleiding der baring bij 't bestaan van pathologische toestanden te gebruiken. Zijn conclusie was, dat het een goed weeën-middel was, maar dat men, evenals bij het gebruik van andere oxytocica, bedacht moet zijn op het ontstaan van overdosering en daardoor van tetania uteri.

Rottinghuis en van Woerden (1946, 1947) maakten melding van hun ervaring met 698 vrouwen, die om uiteenlopende redenen met compositrine behandeld waren. Ook zij vonden dat het doodgeboortecijfer van deze groep relatief laag was.

Bij het bestaan van weeënzwakke werd in 95% der gevallen versterking der weeën voortgang der baring verkregen. Ook bleek het middel zeer goed bruikbaar voor het inleiden der baring. Hun conclusie was, dat compositrine geen ongevaarlijk middel was, maar dat het mits adaequaat toegepast, een waardevol oxytocicum was.

Göransson (1948) die het middel bij 175 vrouwen toepaste, meende dat compositrine een evengoed weeën-middel was als alle andere bekende, maar dat het minder vaak een nadelige beïnvloeding van moeder of kind gaf.

Pehrson (1950) gehandelde 266 zwangeren met compositrine. Zijn ervaringen waren goed.

Baidin (1952) was zeer enthousiast over het middel. Hij vond de toepassing ervan een gemakkelijke en gebruikte het middel zowel ter versterking als ter opwekking der weeën. Kearn (1951) beval het middel aan; Sikkell (1954) wees op de gevaren van oxytocica in het algemeen en van compositrine in het bijzonder.

In Hoofdstuk VIII wordt het eigen klinisch onderzoek met compositrine behandeld.

I. De invloed van compositrine op het kind

In 1951, 1952, 1953, 1954 en 1955 werden 263 kinderen doodgeboren of overleden de eerste dagen post partum (immatuur geboren kinderen en kinderen met congenitale afwijkingen inbegrepen)

In 61 dier gevallen was aan de moeder een oxytoticum toegediend.

Deze sterfgevallen werden één voor één besproken, waarbij ook de doodsoorzaak werd geanalyseerd.

Oppervlakkig beschouwd zou compositrine 17 keer de oorzaak van de dood van het kind geweest kunnen zijn.

Een uitvoerige bespreking dezer 17 gevallen doet echter zien, dat dit slechts in één geval inderdaad zonder meer als vaststaand kan worden aangenomen, omdat in dat geval tetania uteri optrad (no. 263), en de controle der weeënactiviteit achterwege gebleven was. Het demonstreert het gevaar van de toediening van oxytocica en i.c. van compositrine zonder goede controle. In dit deel van het laatste hoofdstuk worden ook de richtlijnen voor de toepassing van compositrine gegeven.

II. Het optreden van meconiumhoudend vruchtwater na gebruik van compositrine

Een vergelijkend onderzoek van de in 't jaar 1953 wel en niet met compositrine behandelde patienten leert zien, dat de frequentie van het optreden ervan in beide groepen practisch gelijk is.

III. Het "indicatie-gebied" van compositrine in de Universiteits-Vrouwenkliniek te Groningen

a. inleiden der baring (elke zwangerschapsduur)

b. weeënzwakte

c. ter voorbereiding van de sectio caesarea (vorming van het onderste uterussegment).

Bij de inleiding der baring werd in een aantal der gevallen compositrine + een ander oxytoticum gegeven of ook eivliessteek verricht. Ook bij weeënzwakte was zulks in een aantal der gevallen het geval. In 1953, 1954 en 1955 werd 317 maal gebruik gemaakt van compositrine en wel 276 maal voor het inleiden der baring. In 177 van deze laatste gevallen werd uitsluitend compositrine gebruikt. Van de 276 pogingen tot inleiding der baring mislukten 12 (d.i. 4.4%). Van de 177 gevallen, waarbij uitsluitend compositrine gegeven werd, mislukte de inleiding in 6 gevallen. Deze gevallen worden nader besproken.

Bij de 276 met compositrine ingeleide baringen werd in 6 gevallen een asphyctisch kind geboren, in 8 gevallen was het kind dood en eenmaal was een manuele placentaverwijdering geïndiceerd. Zoals boven reeds werd meegedeeld, is het slechts in één geval zo, dat het gebruik van compositrine zeker als de doodsoorzaak kan worden aangenomen.

Het blijkt, dat men bij primiparae met een graviditeitsduur van 40 weken of meer, veelal kan volstaan met compositrine zonder meer. Vooral bij het bestaan van serotiniteit en vroeg afgelopen vruchtwater zijn vaak maar enkele tabletten noodzakelijk voor het op gang brengen der baring.

Ook bij multiparae met een graviditeitsduur van 40 weken of meer is slechts zelden het gebruik van een ander oxytoticum noodzakelijk.

Zowel bij primi- als bij multiparae, bij wie een partus arte praematurus geïndiceerd was, werd vaak zowel compositrine als pituitrine gebruikt. Het lijkt er op, dat daarom pituitrine gegeven moet worden, omdat de endogene weeën prikkel nog in te geringe mate aanwezig is.

Bij het bestaan van weeënzwakte werd meestal reeds na de toediening van 1-3 tabletten compositrine verbetering gezien en verliep de partus verder spontaan.

Conclusie

Compositrine kan evenals hypophyseachterkwabhormoon de uterus tot contractie brengen, maar het is beter dan pituitrine in staat om in pathologische omstandigheden een situatie te scheppen, die de fysiologische weeënactiviteit benadert. 't Is goed bruikbaar in alle perioden van de baring.

Compositrine kan, indien het een te geringe contractiekracht geeft, zonder bezwaar met hypophyseachterkwabhormoon gecombineerd worden toegediend.

Bij een door in-coördinatie der weeën veroorzaakte "weeënzwakte" is compositrine juist daarom een goed bruikbaar middel, omdat het door de eigenschappen van zijn componenten de contractiekracht versterkt en de weeënactiviteit der uterus reguleert.

Bij ziekten van de moeder, zoals zwangerschapsintoxicatie, heeft compositrine geen nadelige invloed op moeder of kind.

Compositrine geeft geen nadelige nevenwerkingen. Het gevaar voor het kind is bij een juiste indicatie voor de toediening, een goede dosering en een strenge controle van de tonus van de uterus niet groter dan bij het gebruik van andere oxytocica.